

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 501**

51 Int. Cl.:
A61K 31/739 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08788551 .3**
96 Fecha de presentación: **08.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2194991**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2010**

54 Título: **Composiciones que comprende ácido lipoteicoico para uso en el tratamiento de la efusión pleural o neumotorax**

30 Prioridad:
07.09.2007 GB 0717442

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2012

73 Titular/es:
**ISIS INNOVATION LIMITED
EWERT PLACE EWERT HOUSE
SUMMERTOWN, OXFORDSHIRE OX2 7SG, GB**

72 Inventor/es:
DAVIES, Robert, John, Oriel

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 501 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprende ácido lipoteicoico para uso en el tratamiento de la efusión pleural o neumotórax.

La presente invención se refiere a ácido lipoteicoico T para uso en el tratamiento de la efusión pleural o neumotórax. La presente invención se refiere al uso de ácido lipoteicoico T (LTA-T) en la elaboración de un medicamento para tratar la efusión pleural o neumotórax. La presente invención se refiere además a un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende ácido lipoteicoico T e instrucciones que indican que la composición es para uso como agente de pleurodesis. Además, la presente invención se refiere a un método para tratar la efusión pleural o el neumotórax, que comprende administrar ácido lipoteicoico T a un sujeto.

Cada año, más de medio millón de pacientes en países occidentales requieren la adherencia de sus membranas pleurales parietal y visceral, adhiriendo el pulmón a la pared del tórax (pleurodesis) para controlar acumulaciones indeseadas de fluido o aire en el espacio pleural (el espacio entre el pulmón y la pared del tórax), inducidas por una serie de enfermedades.

El drenaje terapéutico es eficaz para tratar la disnea causada por el fluido pleural, pero la mayoría de las efusiones se repiten después de un solo drenaje (Antunes G et al, Thorax 2003; 58 Suppl 2:ii29-ii38) y requieren un nuevo y doloroso drenaje o adherencia del pulmón a la pared del tórax mediante pleurodesis, que exige aproximadamente una semana de hospitalización. Actualmente, no existen tratamientos intrapleurales autorizados para la efusión pleural o neumotórax. Los agentes que se utilizan en la actualidad para tratar la efusión pleural o el neumotórax no están autorizados para estas indicaciones. El agente más frecuentemente utilizado es talco en polvo de grado médico, esterilizado. Éste es eficaz solo parcialmente (causa una pleurodesis eficaz solamente en aproximadamente 70% de los pacientes con efusión pleural en el largo plazo y aproximadamente 90% de los pacientes con neumotórax), su utilización provoca mucho dolor (Tschopp JM et al., Eur Respir J 2002; 20(4):1003-1009, Stefani A et al., Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30(6):827-832) y en ocasiones puede causar depresión fatal de los niveles de oxígeno en la sangre, en algunos casos potencialmente mortal, debido a la inflamación pulmonar en pacientes que lo reciben (por ejemplo, Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light R. W. Lancet 1997; 394:251-252. y Maskell NA et al., Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(4):377-382). Esta complicación se presenta en más de 1% de los pacientes que reciben pleurodesis con talco estándar (Dresler CM, Olak J, Herndon JE, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB et al. Chest 2005; 127(3):909-915).

Por lo tanto, existe una clara necesidad de un nuevo agente de pleurodesis eficaz, que tenga efectos colaterales reducidos.

La presente invención se refiere al tratamiento de afecciones en las que la membrana pleural se ha separado de la pared del tórax. Esto incluye el tratamiento de la efusión pleural, donde el fluido se acumula en el espacio entre la membrana pleural y la pared del tórax y el neumotórax, donde se acumula aire en el espacio entre la membrana pleural y la pared del tórax.

El primer aspecto de la presente invención provee ácido lipoteicoico T (LTA-T) para uso en el tratamiento de la efusión pleural o neumotórax.

LTA-T es un motivo de la pared celular de patógenos grampositivos que permite que el patógeno sea reconocido inmunológicamente por la unión a receptores de tipo Toll en la superficie celular.

LTA-T es altamente pro-inflamatorio en modelos animales de septicemia, mediando sus efectos a través de la vía de los receptores de tipo Toll (vía TLR-2), que activa la señalización de NF-K β . LTA-T se describe en el documento US 6.114.161 para uso como preparación antitumoral.

Todos los aspectos del LTA-T del documento US 6.114.161 se incorporan por referencia a la presente memoria.

La presente invención también incluye cualquier sustancia que se una a TLR2 e induzca inflamación, para tratar la efusión pleural o el neumotórax. Dicha sustancia incluye peptidoglucano, LPS atípico, MALP-2 y MALP-404 (lipoproteínas), Osp A, porina, mezclas de antígenos, LcrV, lipomannan, anclaje GPI, lisofosfatidilserina, lipofosfoglucano (LPG), zymosan, hsp60 y hemaglutinina.

El LTA-T es sensibilizado por las células inflamatorias y desencadena inflamación. La presente invención demuestra por primera vez que la inflamación inducida por LTA-T conduce a la adhesión terapéuticamente útil entre las membranas pleurales. Esta inflamación estimula la producción de fibrina dentro de la cavidad pleural, que es luego invadida por tejido cicatricial (colágeno), adhiriendo las membranas pleurales. Esta adherencia de las membranas pleurales previene la acumulación de fluido o aire indeseado en la cavidad pleural, que causa disnea y otras complicaciones médicas.

La efusión pleural es exceso de fluido que se acumula en la cavidad pleural, el espacio lleno de fluido que rodea los pulmones. Las efusiones pleurales pueden ser causadas por una serie de enfermedades o dolencias distintas, tales como cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedades que causan niveles bajos de proteínas sanguíneas (por ejemplo cirrosis hepática y síndrome nefrótico), neumonía bacteriana, tuberculosis, embolia pulmonar y enfermedades que causan inflamación pleural (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y otras enfermedades

autoinmunitarias), hemorragia (con frecuencia debida a traumatismo de tórax), quilotórax, infusión accidental de fluidos, ruptura esofágica o enfermedad pancreática, absceso intra-abdominal, artritis reumatoidea, efusión pleural por amianto, síndrome de Meig y síndrome de hiperestimulación ovárica.

5 El neumotórax es aire en la cavidad pleural. Puede ser causado por una diversidad de enfermedades y dolencias, tales como herida penetrante en el tórax, barotraumatismo a los pulmones, patologías crónicas del pulmón que incluyen enfisema, asma, infecciones agudas, acupuntura, infecciones crónicas tales como tuberculosis, cáncer y neumotórax catamenial (debido a endometriosis en la cavidad torácica), y puede también surgir sin enfermedad pulmonar subyacente significativa en la forma de un neumotórax espontáneo primario.

10 El LTA-T puede tener la forma de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria como parte de esta invención.

En la presente invención, un sujeto que se ha de tratar puede padecer una o más de estas enfermedades/dolencias o cualquier otra enfermedad/dolencia en la que ha ocurrido efusión pleural o neumotórax.

En una realización de la invención, el LTA-T se puede utilizar junto con otro agente de pleurodesis. La administración de LTA-T y otros agentes de pleurodesis puede ser simultánea, separada y/o secuencial.

15 Un agente de pleurodesis es cualquier agente administrado en el espacio pleural que puede utilizarse para tratar la efusión pleural o el neumotórax.

20 El otro agente de pleurodesis puede ser talco intrapleural, rrinociclina, Comebacterium parvum, doxiciclina, tetraciclina, acetato de metilprednisolona, fluorouracilo, bleomicina, interferón-B, mitomicina-C, cisplatino, doxorubicina, TGF-beta, quinacrina, 2% polidocanol, OK-432, Streptococcus pyogenes, adhesivo de tejido de fibrina, povidona yodada (Betadine), yoduro de plata, sulfato de bario, plidocanol, etopósido o ipovidona, o cualquier otra sustancia administrada al espacio pleural para controlar el fluido o el aire pleural en el espacio pleural.

Según la presente invención, LTA-T para pleurodesis se administra por vía intra-pleural. Si se administra LTA-T con otro agente de pleurodesis, ambos se administran preferiblemente intra-pleuralmente.

25 El segundo aspecto de la invención es un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende LTA-T e instrucciones que indican que la composición es para uso como agente de pleurodesis. Un agente de pleurodesis es un agente para tratar la efusión pleural o el neumotórax, preferiblemente por administración intra-pleural.

30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden suministrar como parte de una composición farmacéutica estéril que normalmente incluirá un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta composición farmacéutica puede tener cualquier forma adecuada. Puede proveerse en forma de dosis unitaria y en general se proveerá en un recipiente sellado. El kit de la invención puede comprender una pluralidad de dichas formas de dosis unitarias.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como disoluciones o suspensiones. Para la preparación de disoluciones, los excipientes que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, agua, polioles y azúcares. Para la preparación de suspensiones, se pueden emplear aceites inertes (p. ej., aceites vegetales) para proveer suspensiones aceite en agua o agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, fragancias, sales, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener otros agentes terapéuticamente activos.

40 Las dosis de las sustancias de la presente invención pueden variar entre amplios límites, dependiendo de la afección a tratar, la salud del paciente, etc., y un médico puede determinar las dosis apropiadas que se han de utilizar. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedante que se esté tratando, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material vehículo para producir una forma de dosificación individual en general será aquella cantidad de LTA-T que produzca un efecto terapéutico.

45 En una realización, la dosis de LTA-T de acuerdo con la presente invención oscila entre 250 microgramos y 3000 microgramos, incluyendo 300 microgramos a 400 microgramos, 700 microgramos a 800 microgramos, y 1450 microgramos a 1550 microgramos. En otra realización, la dosis de LTA-T de acuerdo con la presente invención oscila entre 750 microgramos y 1500 microgramos (10-20 microgramos/kilogramo) incluyendo 900 microgramos a 1100 microgramos. La dosis se puede repetir con tanta frecuencia como corresponda.

55 Incluso en otra realización, la dosis de LTA-T oscila entre 50 microgramos y 550 microgramos, incluyendo 100 microgramos a 250 microgramos, 250 microgramos a 400 microgramos y 400 a 550 microgramos, y se administra repetidamente. La dosis se puede administrar a cada hora, diariamente, semanalmente o durante cualquier otro periodo de tiempo adecuado.

Se contempla que las composiciones y usos descritos en la presente solicitud tienen aplicaciones humanas y veterinarias. Son preferiblemente aplicables a mamíferos, en particular seres humanos, pero también son aplicables para uso en animales de producción, en particular ovejas, vacas, cerdos, pollos y cabras, como también en animales domésticos, en particular gatos y perros, y animales deportivos como caballos.

- 5 El tercer aspecto de la invención es un método para tratar la efusión pleural o el neumotórax, que comprende administrar LTA-T a un sujeto. En el tercer aspecto de la invención, el método preferiblemente se lleva a cabo en un sujeto que necesita tratamiento.

En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano. El LTA-T puede tener la forma de una composición farmacéutica, como se describe en la presente memoria como parte de esta invención.

- 10 En la presente invención, el término "tratamiento" es principalmente un tratamiento terapéutico.

No obstante, el LTA-T se puede administrar a una cavidad pleural que no contiene fluido o aire después de que se ha resuelto el neumotórax o la efusión pleural para evitar que se repita el neumotórax o la efusión pleural.

El cuarto aspecto de la invención es el uso de ácido lipoteicoico T (LTA-T) en la elaboración de un medicamento para tratar la efusión pleural o el neumotórax.

- 15 Las realizaciones preferidas, como se describe para el primer aspecto de la invención, son las mismas para los otros aspectos de la invención *mutatis mutandis*.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente invención tienen el significado comúnmente utilizado por un experto en la técnica de la presente invención.

La presente invención se describe con referencia a las figuras, en las que:

- 20 La Figura 1 ilustra el esquema cronológico del estudio clínico realizado para ensayar LTA-T en el tratamiento de la efusión pleural.

La Figura 2 ilustra la producción de fluido pleural por semana de estudio en todos los pacientes (figura 2a) y en pacientes que reciben 750 mcg de LTA-T o más (figura 2b). Se indican los resultados de pacientes individuales, además de barras de error y medias para cada grupo. El valor P deriva de la prueba de la *t* para datos emparejados.

- 25 La Figura 3 ilustra el cambio en el recuento de glóbulos blancos periféricos 24 horas después de la administración de disolución salina intrapleural control o LTA-T, en todos los pacientes (figura 3a) y en pacientes que reciben 750mcg de LTA-T o más (figura 3b). Se indican los resultados individuales y los datos SD y de las medias para cada grupo.

La presente invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos:

- 30 **Ejemplos**

Métodos

El estudio fue un ensayo preliminar de eficacia de fase I/IIa, de toxicidad/no aleatorizado.

- 35 El protocolo incluyó la administración de una disolución salina intrapleural control seguida de siete días de medición de producción de fluido pleural antes de la administración de LTA-T para permitir la evaluación de cualquier efecto colateral de la administración de LTA-T, y tanto los cambios en la producción de fluido pleural agudo como la frecuencia de la eficacia de la pleurodesis en el largo plazo después de LTA-T intrapleural (véase figura 1).

Se trató de pacientes adultos (≥18 años de edad) con efusión pleural maligna comprobada por histocitología, que necesitaban tratamiento sintomático.

- 40 Después de firmar el consentimiento informado, se les insertó un catéter pleural permanente (PleurX, Denver, Colorado) en la efusión pleural, y se drenó completamente el espacio pleural. Se registraron diariamente los marcadores de toxicidad (síntomas clínicos, parámetros de sangre, estado general) durante los primeros 14 días del estudio y en intervalos de allí en más (figura 1).

- 45 Después del drenaje inicial de fluido completo, se administraron 30 ml de disolución salina intra-pleural (disolución salina control) (día 1). El drenaje de fluido pleural diario se registró luego durante siete días para cuantificar el índice de producción de fluido pleural. En el día siete, los pacientes recibieron una inyección intra-pleural individual de LTA-T, de acuerdo con el esquema de administración (tabla 1). La dosis inicial fue de 250 mcg. Los pacientes permanecieron en el hospital por una noche después de la administración de LTA-T en una unidad respiratoria equipada para la atención de insuficiencia respiratoria aguda, a fin de permitir el monitoreo de efectos adversos inmediatos.

Durante los próximos 7 días (días 7-14), se efectuó el drenaje diario de volumen de fluido pleural y la citología de fluido pleural para células malignas, a menos que el flujo de fluido hubiese cesado. En el día 14, se lavó y se cerró el catéter intra-pleural (pero se dejó *in situ*) y no se usó nuevamente durante el estudio, a menos que el fluido pleural recurrente causara disnea que requiriera el tratamiento mediante drenaje de fluido.

- 5 Se tomó aire de respiración de gases de sangre arterial en los días 1 y 3 de la primera semana (pre y post disolución salina), y en los días 7 y 9 (pre y post LTA-T) para identificar cualquier afectación en el intercambio de gases (lo cual representa un problema con la pleurodesis de talco). Se cuantificó la eficiencia del intercambio de oxígeno pulmonar a partir del cambio en el gradiente alveolar a arterial para la presión parcial de oxígeno calculada a partir de estas muestras de gas sanguíneo, usando métodos convencionales.
- 10 Se evaluaron los síntomas de los pacientes, el estado general, la recurrencia de fluido pleural radiográfico (radiografía de tórax), eventos adversos y la necesidad clínica de otro drenaje de fluido en los días 22, 43, 64, 85. Si era necesario otro drenaje de fluido, se registraba el tiempo desde la administración de LTA-T hasta la primera dosis. A aquellos con fluido pleural recurrente se les ofreció pleurodesis de talco estéril (como cuidado estándar). Todos los pacientes recibieron seguimiento hasta la muerte.
- 15 Los cambios en las variables continuas se compararon con la situación inicial usando la prueba de la *t* para datos emparejados. (SPSS versión 12.0).

Resultados

Características de los pacientes

- 20 Las características de los 14 pacientes incorporados se indican en la tabla 1 junto con los esquemas de administración.

Tabla 1

Parámetro	Resultados														
Edad en años (SD)	57 (13)														
Sexo	6M: 8F														
Índice de escala Karnofsky en la incorporación %(mediana, IQR)	80 (60-90)														
Sitio del tumor primario	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Mesotelioma epitelioide</td> <td style="text-align: right;">4</td> </tr> <tr> <td>Adenocarcinoma de mama</td> <td style="text-align: right;">7 (3 ductal,</td> </tr> <tr> <td>Adenocarcinoma ovárico</td> <td style="text-align: right;">4 NOS)</td> </tr> <tr> <td>Adenocarcinoma, se desconoce el primario</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>Cáncer de pulmón de células no pequeñas</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right;">(escamosas)</td> </tr> </table>	Mesotelioma epitelioide	4	Adenocarcinoma de mama	7 (3 ductal,	Adenocarcinoma ovárico	4 NOS)	Adenocarcinoma, se desconoce el primario	1	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	1		1		(escamosas)
Mesotelioma epitelioide	4														
Adenocarcinoma de mama	7 (3 ductal,														
Adenocarcinoma ovárico	4 NOS)														
Adenocarcinoma, se desconoce el primario	1														
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	1														
	1														
	(escamosas)														
Supervivencia promedio Mediana de días (IQR)	108 (103-180)														

Parámetro	Resultados
Parámetros de sangre	
media (SD)	
Hb (g/dL)	13,1 SD 1,87
Recuento glóbulos blancos (x 10 ⁶)	10,9 SD 8,4
Plaquetas (x 10 ⁶)	394 SD 116
PT (seg.)	12,6 SD 2,0
APTT (seg.)	26,6 SD 5,7
Sodio (mmol/L)	138 SD 2,4
Potasio (mmol/L)	4,1 SD 0,4
Urea (mmol/L)	6,2 SD 2,3
Creatinina (nmol/L)	86 SD 17,0
Gamma GT (mmol/L)	131,6 SD 261
Aumento de la dosis*	
Pts 1 a 3	250mcg
Pts 4 a 6	375mcg
Pt 7, 9, 10	750mcg
Pts 11-13	1500mcg
Pt 14	3000mcg

* = El paciente 8 sufrió un deterioro debido a la enfermedad maligna de rápida progresión, antes de la administración de cualquier fármaco del ensayo. Los resultados de este paciente se excluyen del análisis.

Aumento de la dosis y toxicidad

5 La dosis inicial, basada en experiencia humana y animal previa, fue de 250 mcg intrapleurales. No hubo eventos adversos después de la administración de la disolución salina intrapleurales de control. El segundo paciente experimentó fiebre leve (que luego se demostró que fue concomitante con una infección urinaria, tabla 2), y el aumento de la dosis fue de la mitad en los pacientes 3 y 4. El paciente 8 se deterioró rápidamente debido a la malignidad progresiva sin recibir LTA-T, y se retiró del estudio. Los datos de este paciente se excluyen del análisis.

10 El estudio finalizó cuando el paciente 14 (3.000 mcg) experimentó una reacción de inflamación sistémica, probablemente atribuible al fármaco del ensayo, necesitando una nueva hospitalización. Se halló que la dosis terapéutica era 750 mcg a 1500 mcg en base a la presencia de inflamación sistémica detectable en esta dosis identificada a partir de una elevación en el recuento de glóbulos blancos, Figura 3b.

Tabla 2 Descripciones de dosis y toxicidad de LTA-T en pacientes individuales

Número de paciente	Dosis (microgramos)	Dosis por kg de peso corporal (mcg / kg)	Efectos colaterales
1	250	4,53	Ninguno
2	250	4,76	Dolor de pecho leve 2 horas post administración del LTA-T, que duró algunas horas. Doce horas después de la administración, taquicardia, fiebre que cedió sin ningún tratamiento específico al cabo de 12 horas. Se descubrió una infección urinaria (E.coli en cultivo de orina) retrospectivamente

Número de paciente	Dosis (microgramos)	Dosis por kg de peso corporal (mcg / kg)	Efectos colaterales
4	375	5,7	Ninguno
5	375	5,23	Ninguno
6	375	6,13	Cefalea y mareos leves 4 horas después de la administración del LTA-T. Se resolvieron espontáneamente dentro de las 8 horas. Observaciones y exploración normales
7	750	10	Ninguno
8	Abandono antes de la administración del fármaco de ensayo	No aplicable	No aplicable
9	750	9,87	Lumbalgia leve al inspirar después del LTA-T, se resolvió dentro de las 24 horas sin ningún tratamiento
10	750	12,10	Náuseas, vómitos y pirexia durante 3 días post-administración del LTA-T. Marcadores inflamatorios elevados (CRP > 285). Se resolvieron espontáneamente sin ningún tratamiento específico. Se sabe que el paciente tuvo reacciones previas similares a los agentes quimioterapéuticos
11	1500	29,07	Ninguno
12	1500	20,33	Ninguno
13	1500	22,42	Ninguno
14	3000	45,18	Fiebre y vómitos asociados con una respuesta inflamatoria y dolor en el lado de la administración del LTA-T, dentro de las 24 horas. Fue necesaria una nueva hospitalización.

Gradiente alveolar a arterial en la presión parcial de oxígeno.

5 El cambio en el gradiente alveolar a arterial para la presión parcial de oxígeno fue similar después de LTA-T y disolución salina control (LTA-T, situación inicial de las medias (SD) 4,24 (2,92) kPa, post LTA-T 4,88 (1,80) kPa, diferencia -0,64 (1,98) kPa, 95% I.C. dif. -2,29 a 1,02, p = 0,39; situación inicial disolución salina control 4,86 (2,00) kPa, post disolución salina 4,69 (1,92) kPa, dif. 0,17 (0,92) kPa, 95% I.C. diferencia -0,45 a 0,79, p = 0,55, prueba de la *t* para datos emparejados.).

Control de fluido pleural

10 En un paciente, la deposición avanzada del tumor en la pleura visceral previno completamente la expansión pulmonar, y entonces no se pudo lograr el control de fluido a través de pleurodesis.

15 En los otros 13 pacientes, el índice de producción de fluido pleural demostró una fuerte tendencia hacia la reducción después de la administración de LTA-T (drenaje de fluido pleural total durante los 7 días anteriores a la administración de LTA-T (disolución salina control semanal) de las medias 1597 SD 1541 ml, drenaje total durante 7 días después de la administración de LTA-T 993 SD 1577 ml, dif. 603 SD 1006 ml 95 I.C. -35 a 1242, p = 0,062, El valor P deriva de la prueba de la *t* para datos emparejados, figura 2, panel A).

En los 7 pacientes que recibieron LTA-T suficiente (>750 mcg) para producir un aumento del recuento de glóbulos blancos sistémico ('dosis terapéutica'), el volumen de drenaje de fluido pleural cayó significativamente (disolución

salina control semanal 1244 SD 933 ml, LTA-T semanal 394 SD 375 ml, dif. 850 SD 699 ml, 95 I.C. 204 a 1497, p = 0,018, prueba de la *t* para datos emparejados., figura 2, panel B).

5 El control de fluido pleural a largo plazo se determinó observando qué pacientes requirieron drenaje de fluido pleural tardío terapéutico (>500 ml) de sus catéteres permanentes en asociación con síntomas (excluyendo que el paciente no fuera capaz de lograr la pleurodesis debido a atrapamiento del pulmón). Doce o trece pacientes (92%) no necesitaron ningún otro drenaje pleural terapéutico más allá de un mes del ingreso en el estudio. Entre el día 14 (cuando se cerró el catéter permanente por primera vez) y 1 mes, otros 3 pacientes recibieron un drenaje de fluido terapéutico (éxito de la pleurodesis desde el día 14 9/12 (75%)).

10 En aquellos pacientes que recibieron una dosis de >750 mcg de LTA-T intrapleural, 6/7 no necesitaron drenaje terapéutico en el mes 1 (índice de éxito de pleurodesis de 86%).

Recuento de glóbulos blancos de sangre periférica

15 En general, hubo una fuerte tendencia a un recuento superior de glóbulos blancos (WCC) en sangre periférica después de la administración de LTA-T (cambio en WCC después de la disolución salina control de las medias de 0,109 SD 0,80, cambio después de la administración de LTA-T de las medias 2,81 SD 4,0, dif. 2,72 SD 4,35,95% I.C. 0,40 a 5,49, p = 0,053, prueba de la *t* para datos emparejados., figura 3, panel A).

En los 7 sujetos que recibieron >750 mcg de LTA-T, hubo un incremento significativo en WCC (cambio después de disolución salina 0,21 SD 0,38, cambio después de LTA-T 4,49 SD 3,65, dif. 4,70 (3,77), 95% I.C. 1,21 a 8,18, p = 0,016, prueba de la *t* para datos emparejados., figura 3, panel B).

20 Por lo tanto, se ensayó el LTA-T en 13 seres humanos en un ensayo clínico de fase 1/2a. En este ensayo, una dosis de 750mcg a 1000 mcg produjo pleurodesis eficaz, prácticamente sin dolor, sin signos de depresión de los niveles de oxígeno en sangre ni ningún otro efecto adverso significativo.

Este ensayo estableció una dosis terapéutica de 750-1500 mcg (que equivale a 10-20 mcg/kg).

25 La toxicidad en la dosis terapéutica fue leve, sin un perfil de efectos colaterales uniforme, y fue prácticamente menor que lo esperado con el estándar clínico de pleurodesis de talco. No se observaron toxicidades en los parámetros de sangre, el estado general o el estado respiratorio.

A la administración de LTA-T intrapleural le siguió una reducción de la producción de fluido pleural durante la semana posterior a la administración del fármaco. Además, la pleurodesis eficaz ocurrió en 75% de los pacientes después de un mes, donde la pleurodesis se pudo lograr desde el punto de vista técnico. Esto es comparable con la eficacia terapéutica de la pleurodesis de talco, pero sin los efectos colaterales asociados con la pleurodesis de talco.

30 El perfil de toxicidad de LTA-T se compara favorablemente con aquel del talco intra-pleural, el agente de pleurodesis más frecuentemente empleado en el Reino Unido, los Estados Unidos y el resto del mundo.

REIVINDICACIONES

1. Ácido lipoteicoico T para uso en el tratamiento de efusión pleural o neumotórax.
2. Ácido lipoteicoico T para uso según la reivindicación 1, en el que el ácido lipoteicoico T se administra en combinación con otro agente de pleurodesis.
- 5 3. Uso de ácido of lipoteicoico T en la elaboración de un medicamento para tratar la efusión pleural o el neumotórax.
4. El uso de ácido lipoteicoico T según la reivindicación 3, en el que el ácido lipoteicoico T se administra en combinación con otro agente de pleurodesis.
5. Ácido lipoteicoico T para uso según la reivindicación 1, en la forma de una composición farmacéutica.
- 10 6. Ácido lipoteicoico T para uso según la reivindicación 2, en el que el otro agente de pleurodesis es talco intrapleural, minociclina, Cornebacterium parvum, doxiciclina, tetraciclina, acetato de metilprednisolona, fluorouracilo, bleomicina, interferón-B, mitomicina-C, cisplatino, doxorrubicina, TGF-beta, quinacrina, 2%
polidocanol, OK-432, Streptococcus pyogenes, adhesivo del tejido de fibrina, povidona yodada (Betadine), yoduro de plata, sulfato de bario, plidocanol, etopósido o ipovidona.
- 15 7. Ácido lipoteicoico T para uso según la reivindicación 2 o la reivindicación 6, en el que el ácido lipoteicoico T y el otro agente de pleurodesis se administran simultánea, separada y/o secuencialmente.

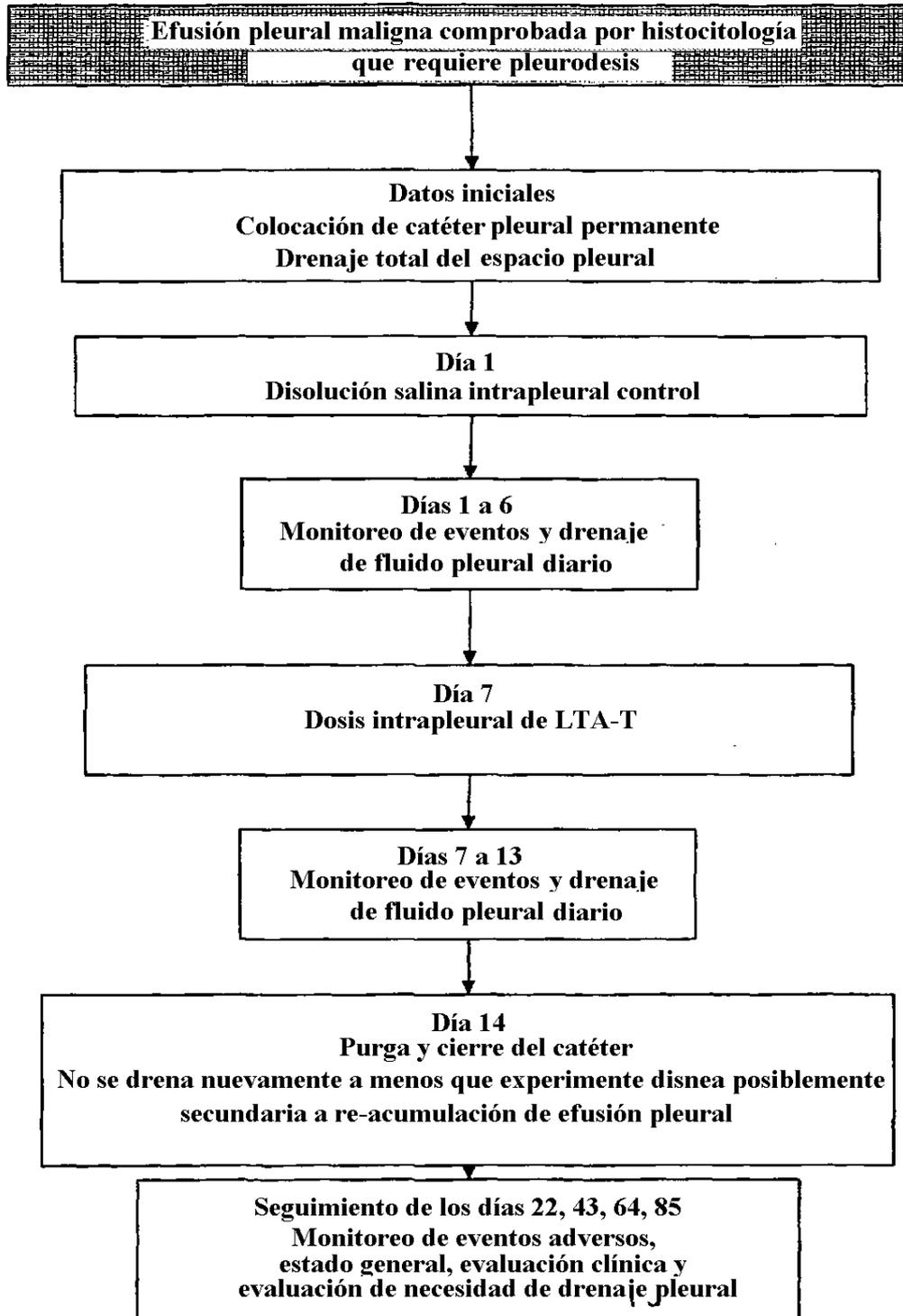


Figura 1. Esquema cronológico del ensayo

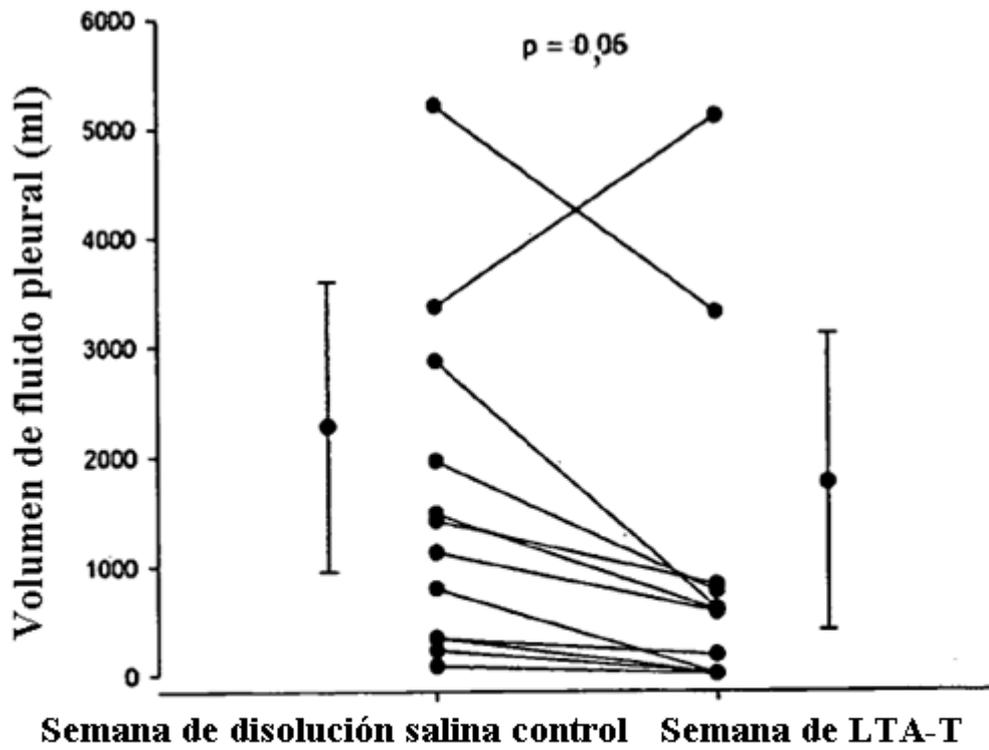
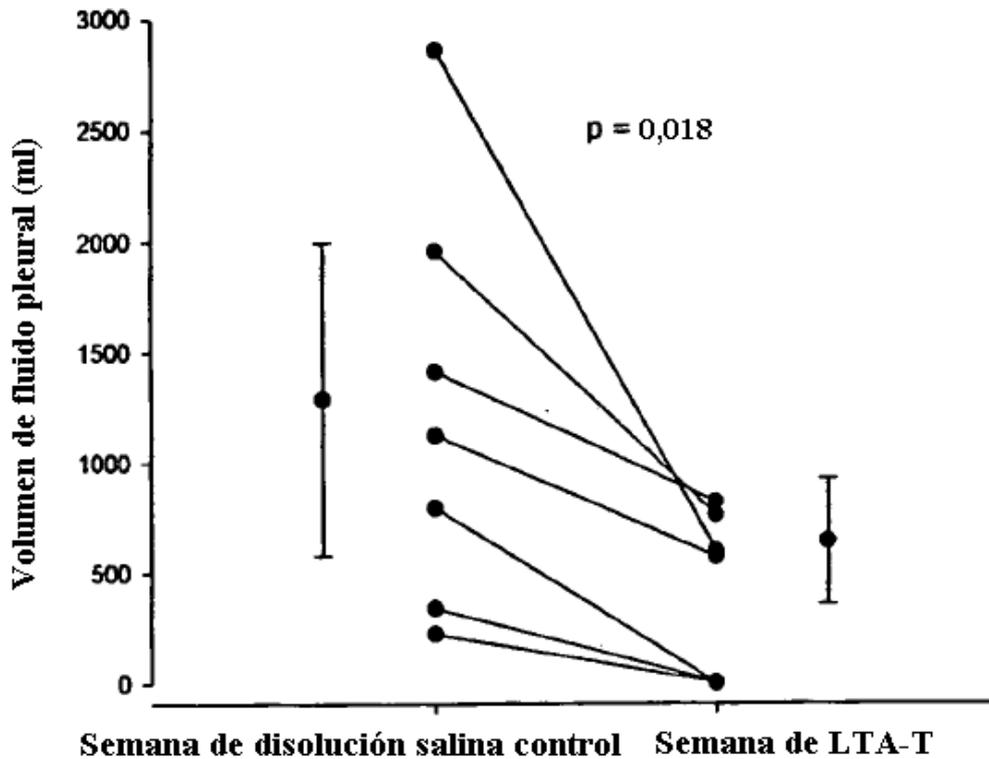


Figura 2a. Protección de fluido pleural por semana de estudio en todos los pacientes. Se indican los resultados de pacientes individuales además de las barras de error y medias para cada grupo. El valor P deriva de la prueba de la t para datos emparejados.



Semana de disolución salina control Semana de LTA-T
 Figura 2b. Protección de fluido pleural por semana de estudio en pacientes que reciben 750 mcg de LTA-T o más. Se indican los resultados de pacientes individuales además de las barras de error y medias para cada grupo. El valor P deriva de la prueba de la t para datos emparejados.

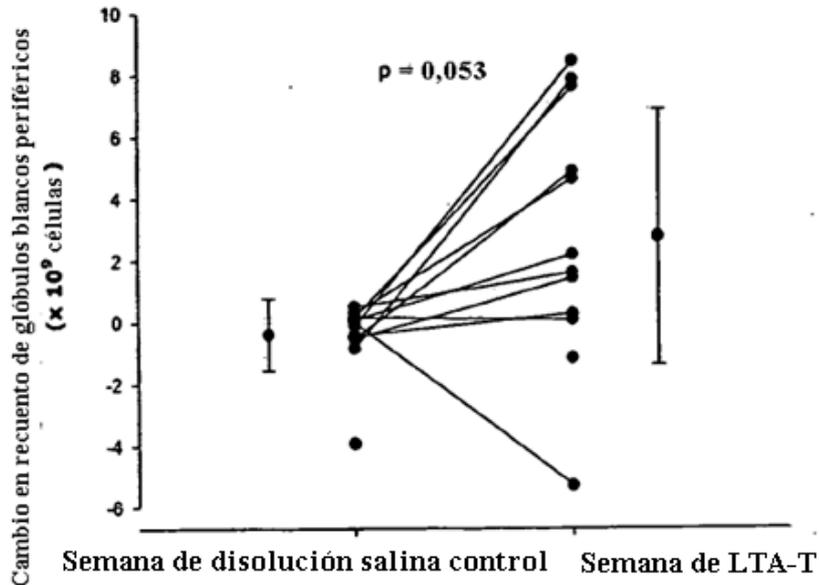


Figura 3a. Cambio en recuento de glóbulos blancos periféricos 24 horas después de la administración de disolución salina control o LTA-T intrapleurales, en todos los pacientes. Se indican los resultados individuales y los datos de las medias y SD para cada grupo.

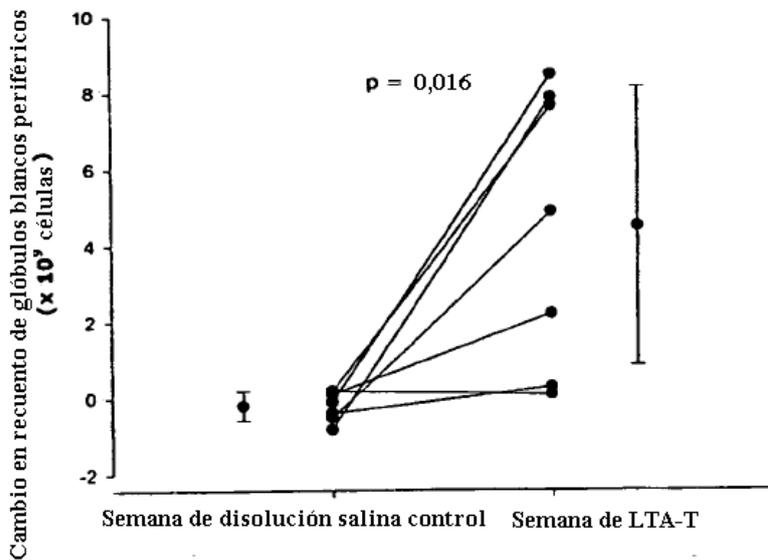


Figura 3b. Cambio en recuento de glóbulos blancos periféricos 24 horas después de la administración de disolución salina control o LTA-T intrapleurales, en pacientes que reciben 750 mcg de LTA-T o más. Se indican los resultados individuales y los datos de las medias y SD para cada grupo.